

Методическая разработка
Кафедра фармакологии ИФМХ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(для аудиторной и внеаудиторной работы студентов 3 курса по профилю
подготовки «Лечебное дело», «Педиатрия», «Фармация»)

**ТЕМА: «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ
ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ»**

Составитель:

Доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России Г.О. Дибирова

ГЛАВА 2

ЛЕКАСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы – широко применяемая в клинике группа лекарственных веществ, которая вызывает обратимую блокаду М-холинорецепторов на мембранах клеток эффекторных органов, получающих парасимпатическую иннервацию. Для М-холиноблокаторов характерны эффекты, противоположные эффектам ацетилхолина и мускариновых агонистов.

В анестезиологии М-холиноблокаторы назначают при подготовке больных к наркозу. Препараты этой группы применяют в офтальмологии, урологии, пульмонологии, кардиологии, а также в неотложной терапии при отравлении М-холиномиметиками и ингибиторами холинэстеразы.

Таблица №2-1. КЛАССИФИКАЦИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

М-холиноблокаторы природного происхождения		
• Атропин	• Скополамин	• Платифиллин
Синтетические М-холиноблокаторы		
Резорбтивного действия	Для ингаляционного введения	Для местного применения в офтальмологии
• Толтеродин • Солифенацин	• Ипратропия бромид • Тиотропия бромид • Умеклидиния бромид	• Тропикамид • Циклопентолат

М-холиноблокаторы природного происхождения являются третичными аминами. Среди них наиболее известны алкалоиды семейства пасленовых.

Основной представитель группы М-холиноблокаторов – **атропин**, содержится в растениях красавка, белена, дурман. Он одинаково влияет на все подтипы М-холинорецепторов. Для него характерны фармакологические эффекты, обусловленные блокадой М-холинорецепторов в ЦНС и на уровне периферических тканей. Влияние на ЦНС проявляется умеренным стимулирующим действием.

Наиболее чувствительны к атропину М-холинорецепторы слюнных, потовых и бронхиальных желез. Несколько менее выражено влияние на эффекторные клетки гладкомышечных органов. Атропин снижает тонус п. vagus, увеличивает ЧСС и проводимость миокарда. В обычных дозах существенно не влияет на периферические сосуды и АД.

Показаниями к системному применению атропина являются: АВ-блокада и брадикардия, премедикация перед хирургическими вмешательствами, спастические состояния гладкой мускулатуры (колики), отравление ФОС.

По источникам получения и химической структуре к атропину близок другой алкалоид – **скополамин**. Однако, он имеет некоторые различия в действии, проявляющиеся в более выраженных центральных эффектах: вызывает седацию, сонливость, амнезию. **Скополамин** доказал высокую эффективность при лечении «морской болезни», купируя вестибулярные нарушения, однако в РФ в настоящее время не зарегистрирован. В токсических дозах **атропин и скополамин** могут вызывать агитацию, галлюцинации, судороги и кому.

Влияние на экстрапирамидную систему М-холиноблокаторов проявляется устранением тремора при болезни Паркинсона. С этой целью предпочтительны центральные М-холиноблокаторы (ранее применялся тригексифенидил, так как у него менее выражены периферические побочные эффекты).

Алкалоид **платифиллин** выделен из растения крестовник плосколистный. Он уступает атропину и скополамину по влиянию на секрецию экзокринных желез и функции миокарда, но значительно сильнее влияет на тонус гладкой мускулатуры. Обладает миотропным спазмолитическим, ганглиоблокирующим и гипотензивными эффектами. Центральные эффекты платифиллина проявляются угнетением вазомоторного центра и незначительным седативным действием.

Таблица №2-2. **ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ**

ОРГАН		ЭФФЕКТ
Глаз:	- величина зрачка - аккомодация - внутриглазное давление	Мидриаз Паралич ↑
Сердце:	- сила - ритм - АВ проводимость	↑ ↑ ↑
Бронхи		↓ тонус
Кишечник		↓ тонус и моторика
Желче- и мочевыводящие пути		↓ тонус
Слюнные, потовые бронхиальные и пищеварительные железы		↓ секреция

Среди **синтетических М-холиноблокаторов** различают четвертичные и третичные амины. Антихолинергические препараты - **четвертичные амины: ипратропий, тиотропий, умеклидиний**, связываются с мускариновыми рецепторами в гладких мышцах стенки бронхов и блокируют констрикторный ответ на холинергическую стимуляцию (холинергический тонус дыхательных путей – основной компонент бронхиальной обструкции у больных с ХОБЛ). Их используют для лечения бронхообструктивных заболеваний. Они оказывают **местное действие** на дыхательные пути при ингаляционном введении в форме аэрозолей, растворов или порошков для ингаляций, так как практически не всасываются в кровь со слизистых оболочек бронхов и ЖКТ при проглатывании.

Ингаляционные М-холиноблокаторы можно применять при сопутствующих нарушениях сердечно-сосудистой системы, так как в терапевтических дозах они не вызывают системных М-холиноблокирующих нежелательных эффектов.

Препараты обладают аффинностью ко всем типам мускариновых рецепторов (M₁–M₅). **Преимущество тиотропия и умеклидиния** - значительная продолжительность действия, которая связана с высоким сродством и очень медленной диссоциацией с M₃-рецепторами по сравнению с **ипратропия бромидом**. Диссоциация от пресинаптических M₂-рецепторов, регулирующих высвобождение ацетилхолина по механизму обратной связи, происходит значительно быстрее.

Умеклидиния бромид - длительно действующее антихолинергическое средство с максимально низкой системной биодоступностью, с достоверным преимуществом в лечении ХОБЛ (в комплексе с агонистами β₂-АР и ГКС) у пациентов с сопутствующими

нарушениями функций печени и почек по причине отсутствия значимых изменений фармакокинетики.

Некоторые **третичные синтетические антиму斯卡риновые лекарственные средства** рассматриваются как специфичные конкурентные антагонисты М₃-холинорецепторов с высокой активностью в отношении М-холинорецепторов детрузора мочевого пузыря.

При их использовании значимо увеличивается емкость мочевого пузыря, снижается частота неравномерных сокращений детрузора, уменьшается частота императивных позывов к мочеиспусканию, увеличивается объем мочи при опорожнении мочевого пузыря

Толтеродин хорошо всасывается при приеме внутрь, обеспечивая максимальную концентрацию в крови через 1-2 часа. Имеет системную биодоступность - 65%. Подвергается метаболизму в печени при участии CYP 2D6 с образованием активного метаболита с $t_{1/2}$ 3-4 часа. Назначается 2 раза в сутки.

Другое лекарственное средство **солифенацин** имеет биодоступность 90% и высокое сродство с плазменным α -кислым гликопротеином, составляющее 98%. Он биотрансформируется в печени с участием изофермента CYP3A4. Назначается 1 раз в сутки.

Совместное применение с типичными ингибиторами (флуоксетин) или индукторами ферментов (рифампицин, карбамазепин) системы цитохрома P450 требует осторожности, так как при терапии **толтеродином** и **солифенацином** может изменяться их плазменная концентрация, что скажется на эффективности и токсичности препаратов.

Таблица №2-3. СИНТЕТИЧЕСКИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ РЕЗОРБТИВНОГО
ДЕЙСТВИЯ: ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО	Продолжительность д-я	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ	ПРИМЕНЕНИЕ
Ипратропий	6 ч.	Блокада М ₁ -М ₅ подтипов холинорецепторов	↓ тонус гладких мышц бронхов в результате местного действия. ↑ ОФВ и жизненная емкость легких.	Устранение бронхоспазма при ХОБЛ и БА
Тиотропий Умеклидиний	24ч.	Блокада М ₁ –М ₅ подтипов ХР (кинетическая селективность – высокое сродство медленная диссоциация от М ₃ -ХР)	Не подавляют секрецию бронхиальной слизи и мукоцилиарный клиренс. Не всасываются в легких и ЖКТ.	Поддерживающая терапия ХОБЛ для предупреждения обострений
Толтеродин Солифенацин	12ч. 24ч	Блокада преимущественно М ₃ -ХР расположенных в МВП.	↓ тонус детрузора, уменьшают его спонтанное сокращение	Дизурия, недержание мочи, синдром ГМП

Спазм сфинктера зрачка, обусловленный активацией М-холинорецепторов, эффективно устраняется аппликацией **третичных антимускариновых лекарственных средств**, что



Рис. 4. Механизмы регуляции аккомодации

сопровождается **мидриазом**. В результате расширения зрачка развивается фотофобия и повышается ВГД, так как закрывается угол передней камеры глаза и нарушается отток внутриглазной жидкости. Важным эффектом М-холиноблокаторов является паралич цилиарной мышцы – **циклоплегия**. В результате глаз

утрачивает способность к аккомодации и не может сфокусироваться на ближней точке видения. Антиму斯卡риновые средства подавляют секрецию слезной жидкости и вызывают сухость глаза.

Эффекты (**мидриаз и циклоплегия**) находят применение в клинике для офтальмоскопического исследования сетчатки, определения истинной рефракции хрусталика – исследование преломляющей способности (в том числе в детской практике), с целью предотвращения образования синехий при увеитах, иритах и кератитах (из-за уплощения хрусталика и увеличения расстояния между ним и воспаленной радужкой).

Для осмотра глазного дна предпочтительны препараты короткого действия. К таким лекарственным средствам относят **тропикамид и циклопентолат**. Для лечения воспалительных процессов и травм глаза – средства пролонгированного действия. В педиатрии у детей младшего возраста для исследования рефракции предпочитают **циклопентолат**.

Необходимо учитывать, что несмотря на местное использование в форме глазных капель, третичные антиму斯卡риновые лекарственные средства способны хорошо всасываться со слизистой оболочки слезного канала в кровь и вызывать системные побочные эффекты (тахикардия, сухость слизистых, гипертермия у детей).

М-холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме.

Таблица №2-4. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ГЛАЗНОЙ ПРАКТИКЕ

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	ПРИМЕНЕНИЕ
Атропин	Мидриаз- через 30-40 мин, продолжительность 7-10 дн; Циклоплегия: 8-12 дн.	Блокада М ₃ –ХР сфинктера радужки и цилиарной мышцы	Травмы и воспалительные заболевания переднего отдела глаза
Тропикамид	Мидриаз- через 5-10мин, продолжительность 1-2 ч; Циклоплегия: 3-6 ч.		Осмотр глазного дна Определение рефракции глаза
Циклопентолат	Мидриаз - через 25-75 мин; продолжительность 6-12 ч. Циклоплегия: 12-24 ч.		Операционная подготовка - для расширения зрачка при хирургических и лазерных операциях

Схема №2-1. СИМПТОМЫ ОТРАВЛЕНИЯ АТРОПИНОМ И МЕРЫ ПОМОЩИ

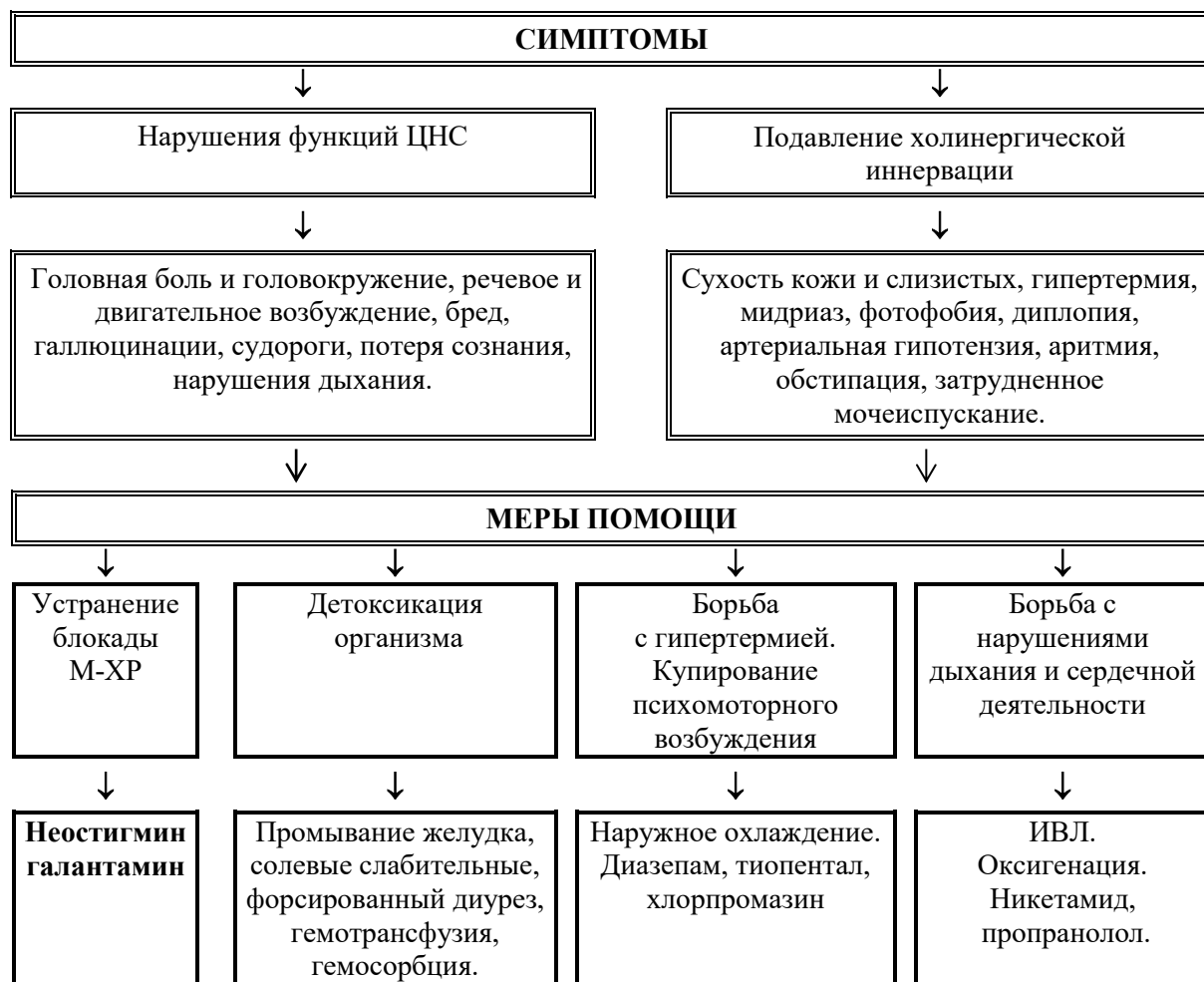
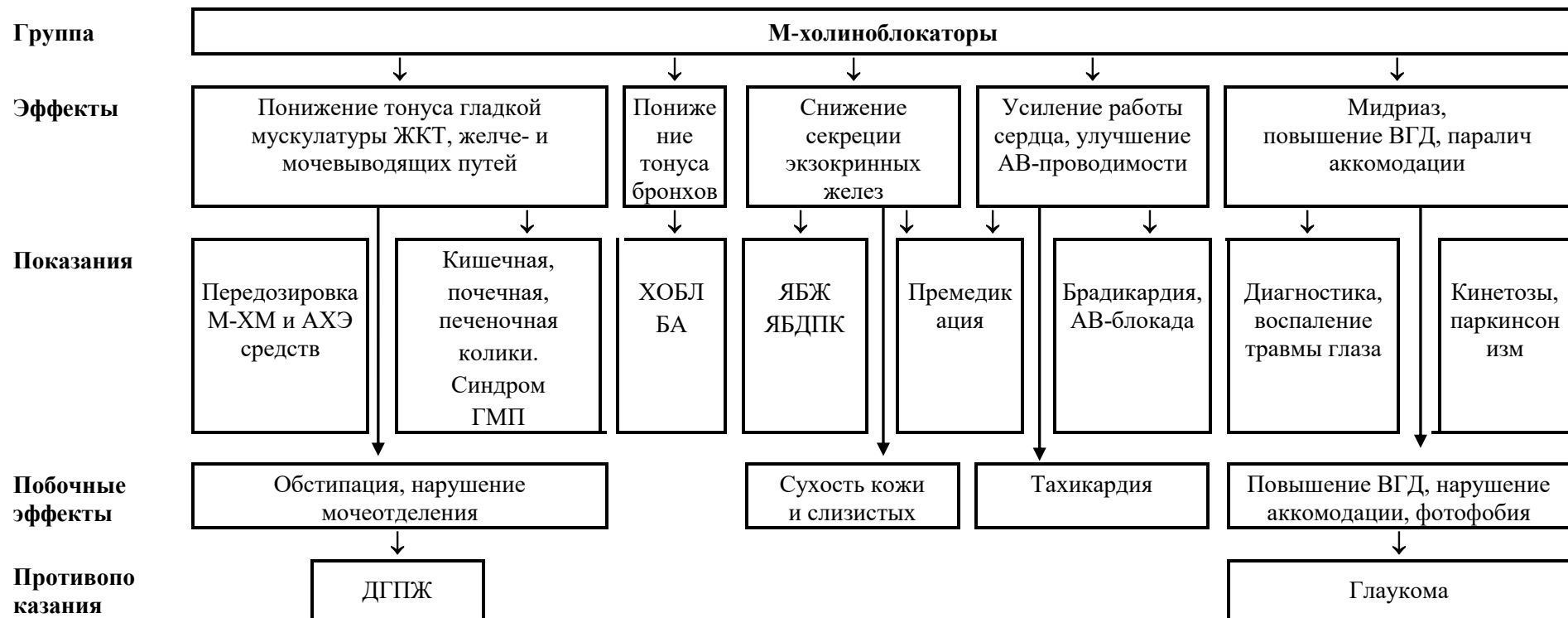


Схема №2-2. ГРАФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТЕМЫ: «М-ХОЛИНОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА»



ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

1. Назовите локализацию действия М-холиноблокаторов.
2. Перечислите М-холиноблокаторы природного происхождения и синтетической природы
3. Какие М-холиноблокаторы относят к третичным аминам. Укажите особенности действия третичных аминов по сравнению с четвертичными.
4. Назовите источники получения атропина, платифиллина, скополамина.
5. Каково влияние атропина на функцию гладкомышечных органов, секрецию пищеварительных и бронхиальных желез, ритм сердечной деятельности, скорость проведения нервных импульсов через атриовентрикулярное соединение?
6. Укажите М-холиноблокаторы, эффективные при вестибулярных нарушениях, экстрапирамидных расстройствах
7. Обоснуйте применение атропина в анестезиологии.
8. Каковы показания к применению атропина в качестве средства неотложной помощи?
9. Укажите особенности М-холиноблокаторов, применяемых в офтальмологии
10. Перечислите симптомы отравления атропином;
11. Назовите препараты, применяемые при отравлении атропином.
12. Назовите противопоказания к использованию М-холиноблокаторов.
13. Назовите особенность действия и показание к применению толтеролина.
14. При каких заболеваниях назначают ипратропий и тиотропий? В чем различие между ними?
15. Заполните таблицу «Основные фармакологические эффекты М-ХБ»

Группа	глаз	сердце	бронхи	ЖКТ	мочевой пузырь	секреция	сосуды	Скелетные мышцы
М-ХБ								

«↑» усиление эффекта; «↓» - снижение эффекта

16. Заполните таблицу «Основные побочные эффекты М-ХБ»

Группа	глаз	сердце	бронхи	ЖКТ	мочевой пузырь	секреция	сосуды	Скелетные мышцы
М- ХБ								

17. Заполните таблицу «Клиническое применение М-ХБ»

Заболевание	Атропин	Тропикамид	Толтеродин	Тиотропий
Осмотр глазного дна				
Травма и воспаление роговицы глаз				
Брадикардия, АВ-блокада				
ХОБЛ, БА				
Спазм гладкомышечных органов (колики)				
Премедикация				
Отравление ФОС				
Синдром ГМП				

«+» - наличие показания к применению

17. Какие из представленных ниже эффектов вероятны при введении ацетилхолина на фоне предварительного использования атропина:

- сужение зрачка;
- повышение АД;
- повышение тонуса скелетной мускулатуры;
- усиление секреции желез;
- повышение тонуса бронхов.

18. Какие из перечисленных ниже эффектов устраняются предварительным введением атропина:

- миоз, вызываемый пилокарпином;
- брадикардия, вызываемая ацетилхолином;
- повышение тонуса скелетной мускулатуры, вызываемое неостигмином;
- гиперсаливация, вызываемая галантамином.

19. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:

- понижает тонус бронхов и органов брюшной полости;
- уменьшает секрецию желез;
- вызывает самое длительное расширение зрачков, повышение внутриглазного давления и паралич аккомодации;
- учащает ритм сердечных сокращений;
- возбуждает дыхание;
- в больших дозах стимулирует кору головного мозга.

20. Определите лекарственные средства, обладающие следующими свойствами:

- относятся к М-ХБ синтетического происхождения
- практически не всасываются в ЖКТ и в легких
- характеризуются медленной диссоциацией от М₃-рецепторов
- назначаются ингаляционно для поддерживающей терапии ХОБЛ
- действие продолжается 24 часа
- в качестве побочного эффекта вызывают сухость во рту

21. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:

- относится к группе М-ХБ
- преимущественно блокирует М₃-ХР, локализованные в МВП
- снижает тонус детрузора мочевого пузыря
- имеет биодоступность 90% и продолжительность действия 24 часа
- назначается при учащенном мочеиспускании, недержании мочи
- может вызывать сухость во рту, нарушения зрения, тошноту, запоры, сонливость, утомляемость.

22. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами:

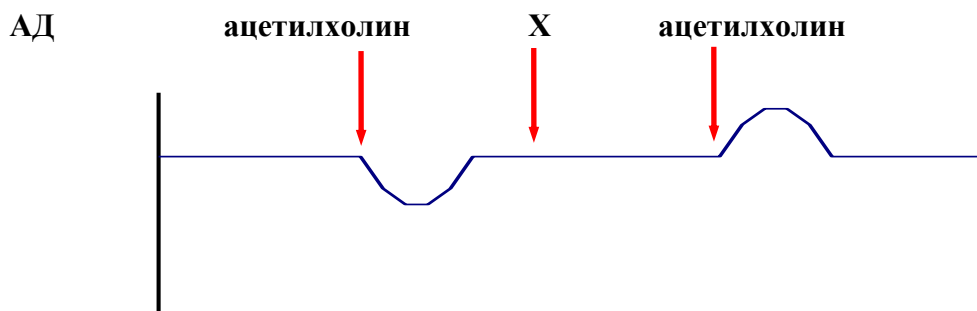
- блокирует М-ХР круговой мышцы радужки и цилиарной мышцы
- используется для офтальмоскопии и при определении рефракции
- вызывает мидриаз продолжительностью 1-2 часа
- может вызывать сухость слизистых, тахикардию, фотофобию

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Пациенту с печеночной коликой врачом скорой помощи было введено лекарственное средство. Болевой синдром значительно уменьшился, но у больного появились новые жалобы: сердцебиение, сухость во рту, нарушения зрения. Каковы причины возникших симптомов? Препарат из какой группы может их вызывать? Перечислите препараты данной группы.
2. Пациенту, длительное время страдающему дизурией и недержанием мочи, было назначено лекарственное средство из группы М-ХБ, которое он стал принимать 1 раз в сутки. Через некоторое время состояние пациента значительно улучшилось, уменьшилась частота императивных позывов к мочеиспусканию, увеличился объем мочи при опорожнении мочевого пузыря, но пациент стал предъявлять жалобы на головную боль, сухость кожи, запоры, расстройства аккомодации. Какой М-ХБ был назначен пациенту? Объясните механизм действия препарата.
3. С целью исследования глазного дна пациенту в конъюнктивальный мешок введен препарат из группы М-холиноблокаторов. Врач предупредил пациента, что он в течение недели не сможет читать и писать. Какой препарат был введен больному? Объясните механизм его действия на глаз. Какие М-холиноблокаторы обладают менее продолжительным действием на глаз?
4. В районную больницу поступили две девочки 11 и 13 лет с жалобами на сердцебиение, сильные головные боли, светобоязнь, нечеткое зрение, сухость во рту, нарушение глотания. Со слов матери у них наблюдались галлюцинации. Указанные жалобы появились днем, после возвращения с утренней прогулки в лесу, где со слов детей, они съели неизвестные ягоды темного цвета, напоминающие дикую вишню, которые принесли с собой. Родители определили, что это ягоды красавки. В домашних условиях у детей вызвали рвоту и дали активированный уголь. Дети немного возбуждены, дезориентированы. При осмотре: зрачки расширены, склеры гиперемированы, кожа горячая, речь затруднена. Отмечается тахикардия, артериальная гипотония. Какой алкалоид, содержащийся в плодах, послужил причиной отравления? Укажите рецептор, являющийся мишенью действия алкалоида. Назовите лекарственные средства, которые применяют для устранения действия этого алкалоида?
5. Больному, страдающему ХОБЛ, была назначена медикаментозная терапия М-холиноблокатором, направленная на восстановление бронхиальной проходимости и предупреждение обструкции дыхательных путей. В результате проведенной терапии через 12 недель значительно уменьшились одышка и кашель, наблюдался клинически значимый прирост объема форсированного выдоха (ОФВ₁), улучшилось качество жизни пациента – снизилась частота применения бронхолитиков короткого действия. Какое лекарственное средство могло быть назначено пациенту? Обоснуйте преимущество перед другими препаратами группы. Какие побочные эффекты возможны при применении?

6

Результат взаимодействия препарата X (малые дозы) с холиномиметиком ацетилхолином (представлено влияние на АД).



1. Чем обусловлено гипотензивное действие ацетилхолина?
2. Почему ацетилхолин повышает АД при использовании его на фоне препарата X?
3. Какие еще изменения в эффектах ацетилхолина возможны при предварительном использовании данного препарата?

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ НИКОТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

Препараты, угнетающие N-ХР (N-холиноблокаторы), подразделяют на 2 подгруппы: **ганглиоблокаторы (ГБ)** и **периферические миорелаксанты**.

Таблица № 2-5. **КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, БЛОКИРУЮЩИХ N-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ**

Группа	Длительность действия	Лекарственное средство
Ганглиоблокаторы	10–20 мин	Триметафан
	2–4 часа	Азаметоний
Периферические миорелаксанты	5–10 мин	Суксаметоний
	20–40 мин	Атракурий
		Рокуроний
		Цисатракурий
	60–120 мин	Пипекуроний

Ганглиоблокаторы угнетают N_n -холинорецепторы и тормозят передачу нервного возбуждения с преганглионарных на постганглионарные волокна вегетативных нервов. Блокируется поступление вазоконстрикторных импульсов к сосудам, выделение катехоламинов надпочечниками, ослабляются рефлекторные прессорные реакции. В результате прерывания прохождения нервных импульсов через вегетативные ганглии, нарушаются функции органов, имеющих вегетативную иннервацию. Возможны - ортостатический коллапс, атония кишечника вплоть до паралитической непроходимости, атония мочевого пузыря с анурией.

В настоящее время ганглиоблокаторы используются редко в неотложной терапии гипертонических кризов, отека легких, в анестезиологии для создания управляемой

гипотензии – понижения АД на необходимое время при проведении хирургического вмешательства (например, для уменьшения кровопотери, предупреждения отека мозга).

Периферические миорелаксанты действуют непосредственно на нервно-мышечный

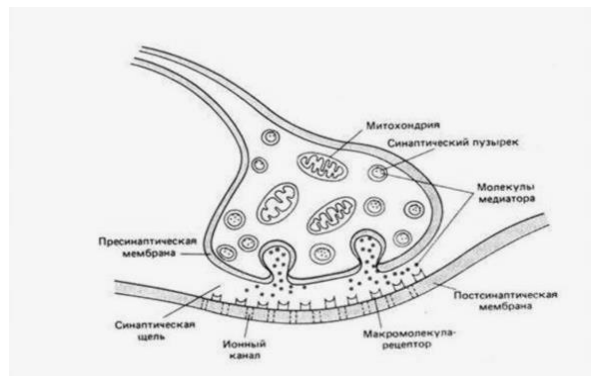


Рис. 5 Нервно-мышечный синапс

синапс, дезактивируя рецепторы мышц и вызывая их невозбудимость. Мышечная клетка в участке нейромышечного синапса имеет значительное число Nm-холинергических ионотропных рецепторов. Открытие ионного канала сопровождается входом натрия, что ведёт к деполяризации и выходу из СПР ионов кальция, несущих основную ответственность за активацию механизма сокращения мышечного волокна.

Блокада Nm-холинорецепторов сопровождается абсолютным прекращением сокращения мускулатуры.

Вещество, блокирующее Nm-холинорецепторы, впервые применялось с целью охоты и во время племенных войн - это был яд кураре, который использовали индейцы Амазонки и Ориноко. После попадания яда в кровь жертва умирала от паралича дыхательных мышц.

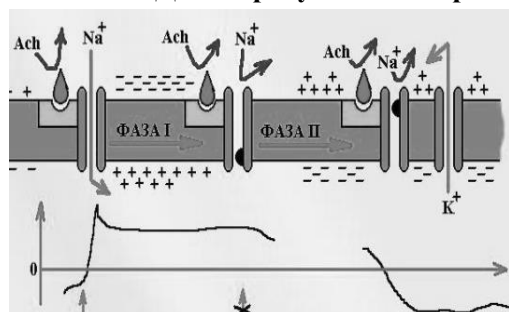
Сегодня периферические миорелаксанты широко применяются при оперативных вмешательствах, чтобы добиться адекватного расслабления скелетных мышц во время анестезии и облегчить доступ к операционному полю; для купирования тонических судорог при столбняке; при вправлении вывихов и репозиции костей при переломах; при проведении интубации, ларингоскопии, бронхоскопии и других кратковременных хирургических манипуляций. **Они могут быть использованы только при наличии возможности проведения ИВЛ!**

Таблица № 2-6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МИОРЕЛАКСАНТОВ

Лекарственное средство	Миопаралитическая активность	Химическая структура	Особенности	Устранение нервно-мышечной блокады
Атракурий	++	Бензилизохинолины	Способствует выбросу гистамина из тучных клеток	АХЭ средства
Цисатракурий	+++		Не высвобождает гистамин	
Рокуроний*	+++	Аминостероиды	Обладает М-ХБ действием (большие дозы)	
Пипекуроний	++++		Нет М-ХБ действия	
Суксаметоний	+	Сложный эфир холина	Подвержен гидролизу БХЭ	Гемотрансфузия

*- В качестве антидота используют сугаммадекс

Периферические миорелаксанты имеют химическую структуру, напоминающую молекулу ацетилхолина. **Различают миорелаксанты депполяризующего и антидеполяризующего типов действия.** Депполяризующий миорелаксант **суксаметоний** при взаимодействии с рецептором



вызывает его длительную активацию, что ведет к открытию натриевых каналов и генерации потенциала действия. Мембрана депполяризуется и становится невозбудимой (**ФАЗА I**). Стойкая депполяризация мембраны сопровождается кратковременными хаотичными мышечными сокращениями (миофасцикуляции). Постепенно инактивационные ворота натриевых каналов закрываются и, за счет

выхода калия из мышечного волокна, возникает гиперполяризация. В этом состоянии возбуждение было бы возможно, но миорелаксант продолжает занимать активный центр рецептора и не позволяет ацетилхолину обеспечить генерацию потенциала (**ФАЗА II**). При этом нервно-мышечная передача прекращается. **Миорелаксация, вызываемая суксаметонием непродолжительна, так как он подвергается гидролизу холинэстеразами плазмы крови.**

Антидеполяризующие миорелаксанты (курареподобные средства) блокируют активные центры Nm-XP, локализованные на концевой пластинке скелетных мышц и препятствуют их взаимодействию с АцХ. **Блокада носит конкурентный характер.**

Миорелаксант длительного действия **пипекуроний**, из организма главным образом выводится почками. Миорелаксант средней продолжительности действия **рокуроний** в большей степени выделяется с желчью в неизмененном виде и в виде метаболитов. **Атракурий** подвергается эфирному гидролизу эстеразами плазмы и неферментативному спонтанному химическому разрушению, его элиминация не зависит от функционального состояния печени и почек. **Цисатракурий** - один из изомеров атракурия, который превосходит его по активности в 3-4 раза.

Под действием курареподобных средств мышцы расслабляются в следующей последовательности: мышцы лица, гортани, шеи, конечностей, туловища и в последнюю очередь дыхательные мышцы (апноэ).

При передозировке миорелаксантов антидеполяризующего типа действия необходимо **введение неостигмина**. В случае передозировки антидеполяризующих миорелаксантов аминокостероидного ряда (рокуроний) – **введение сугаммадекса**, который представляет модифицированный ГАММА-циклодекстрин, формирующий комплекс с миорелаксантами, снижая их концентрацию в крови и уменьшая количество молекул, связывающихся с N-холинорецепторами нервно-мышечных синапсов. Вводится внутривенно болюсно, среднее время восстановления нейромышечной проводимости 2-3 мин.

Миорелаксирующим действием также обладает ботулинический токсин типа А, который нарушает выделение медиатора АцХ в нервно-мышечных синапсах (стр. 5). Его применяют при спастических состояниях поперечно – полосатой мускулатуры (блефароспазм, спастическая кривошея, спастичность мышц после инсульта и при ДЦП). В косметологии используют для разглаживания гиперкинетических мимических складок лица и шеи. Вводят внутримышечно, подкожно.

Действие **ботулинического токсина типа А** сохраняется на протяжении 2–6 месяцев.

Периферические миорелаксанты противопоказаны при миастении. Их не сочетают с лекарственными средствами, вызывающими релаксацию скелетных мышц (аминогликозидные антибиотики).

Схема №2-3. ГРАФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТЕМЫ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ N_N-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ»

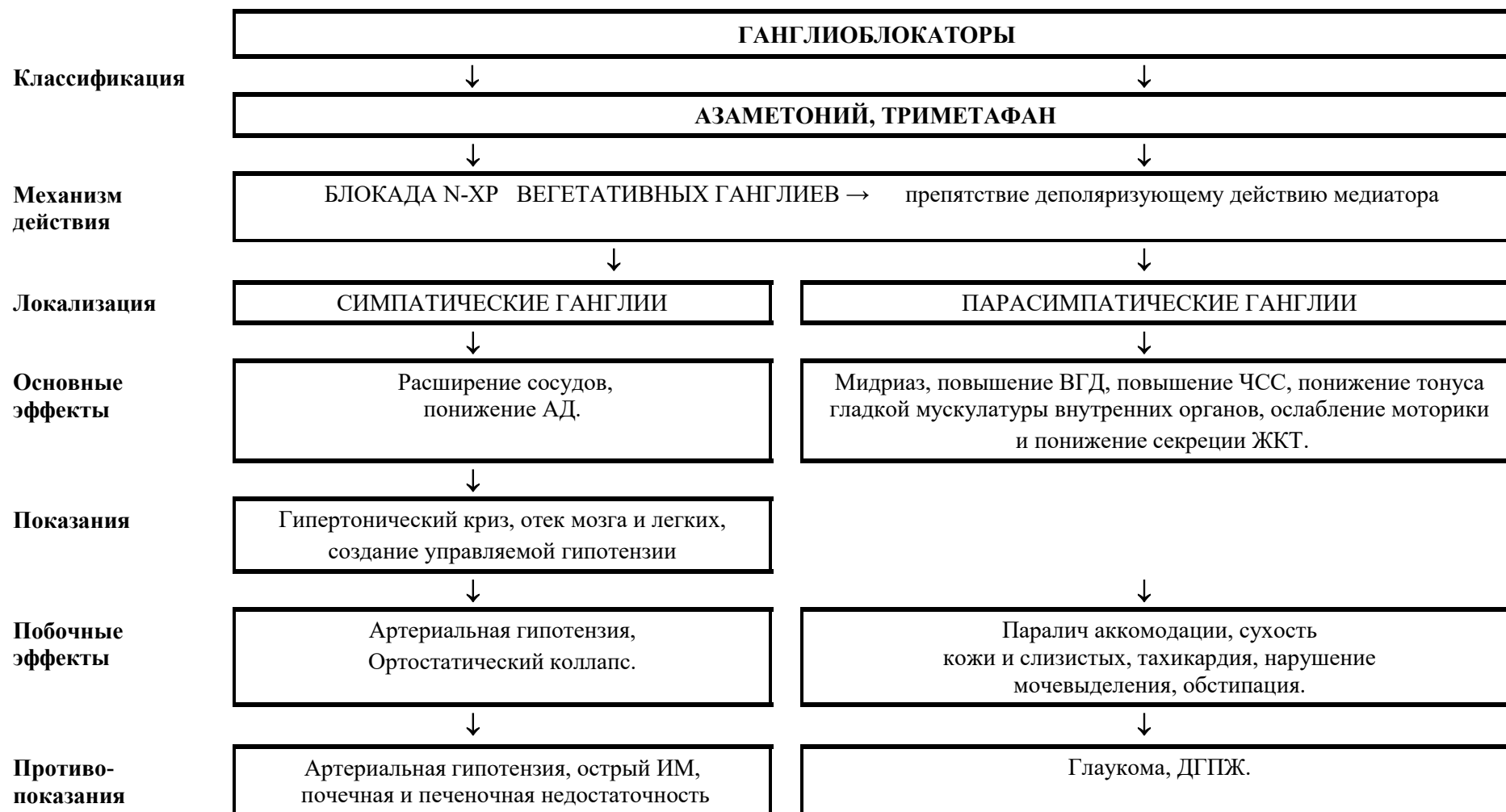
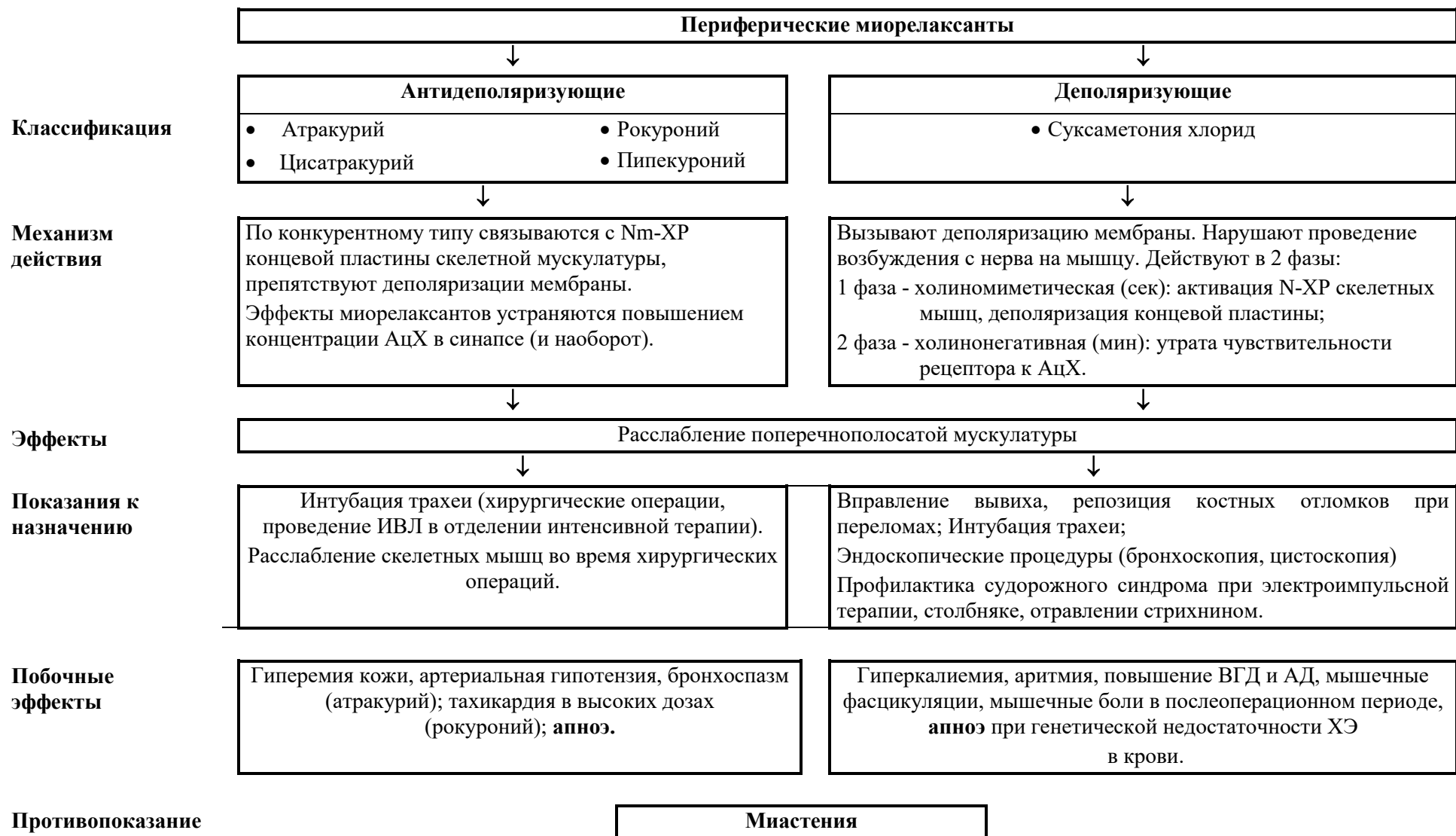


Схема №2-4. ГРАФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТЕМЫ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ N_M-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ»



ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

1. Назовите группы веществ, угнетающих N-ХР.
2. Назовите препараты, блокирующие ганглии и подобные им образования. Как влияют ганглиоблокаторы на тонус кровеносных сосудов, гладкую мускулатуру внутренних органов, секрецию экзокринных желез?
3. Назовите препарат, который используется для создания управляемой гипотензии?
4. Перечислите основные побочные реакции, возникающие при назначении ганглиоблокаторов. Что такое ортостатический тип снижения АД?
5. Назовите классификацию периферических миорелаксантов. Какие существуют различия между препаратами по химической структуре?
6. Каковы механизмы действия периферических миорелаксантов? Обоснуйте различия в механизме действия антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов.
7. Назовите основной фармакологический эффект периферических миорелаксантов.
8. Каковы основные показания к назначению и побочные реакции периферических миорелаксантов?
Препараты из какой группы применяют с целью прекращения блокады нервно-мышечной передачи, вызванной антидеполяризующими миорелаксантами? Перечислите препараты и обоснуйте механизм их действия.
9. Назовите показание к применению сугаммадекса.
10. Заполните таблицу «Основные фармакологические свойства лекарственных средств, блокирующих N-холинорецепторы»

Группа	глаз	сердце	сосуды	АД	бронхи	ЖКТ	секреция	скелетная мускулатура
Ганглиоблокаторы								
Периферические миорелаксанты								

«↑» усиление эффекта; «↓» - снижение эффекта

11. Заполните таблицу «Основные побочные действия лекарственных средств, влияющих на N-холинорецепторы»

Побочные действия	Триметафан	Атракурий	Рокуроний	Суксаметоний
Тахикардия				
Артериальная гипотензия				
Ортостатический коллапс				
Бронхоспазм				
Гиперкалиемия				
Аритмия				
Сухость кожи и слизистых оболочек				
Мышечные боли в послеоперационном периоде				
Апноэ				

«+» - наличие побочного эффекта

12. Заполните таблицу: Применение препаратов, блокирующих холинорецепторы: *атракурий, рокуроний, суксаметоний, тропикамид, циклопентолат, умеклидиний, тиотропий.*

Расслабление скелетных мышц во время хирургических операций _____	Для диагностических целей при офтальмоскопии и при определении рефракции _____
Интубация трахеи _____	Поддерживающая терапия ХОБЛ для предупреждения обострений _____

13. Определите препарат, обладающий следующими свойствами:

- вызывает расширение кровеносных сосудов;
- снижает артериальное давление;
- угнетает секреторную и моторную функции ЖКТ;
- расширяет бронхи;
- вызывает учащение сердечных сокращений;
- применяется для создания управляемой гипотензии в анестезиологической практике;
- длительность действия препарата 10-20 минут.

14. Определите препарат, который:

- расслабляет скелетную мускулатуру;
- миорелаксация сохраняется 20-30 минут;
- понижает артериальное давление;
- стимулирует высвобождение гистамина;
- повышает тонус бронхов;
- применяется при хирургических вмешательствах.

15. Определите препарат, который:

- расслабляет скелетную мускулатуру;
- действует быстро (60-90 секунд);
- является миорелаксантом средней продолжительности действия (20-40 мин);
- обладает ваготонической активностью в высоких дозах;
- при передозировке используют сугаммадекс.

16. Определите препарат, обладающий следующими свойствами:

- вызывает стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны;
- расслабляет скелетную мускулатуру;
- миорелаксация продолжается 5-10 минут;
- повышает артериальное давление;
- в послеоперационном периоде вызывает мышечные боли, аритмии сердца.

17. Какие препараты из перечисленных ниже вызывают конкурентный блок нервно-мышечных синапсов? Объясните механизм их действия.

- суксаметоний;
- atraкурий;
- рокуроний;
- азаметоний;
- пипекуроний.

18. Какое общее свойство из перечисленных ниже, присуще атракурию и суксаметонию?
- нарушение нервно-мышечной передачи;
 - мышечные фасцикуляции в начале действия;
 - действие устраняется неостигмином;
 - ингаляционные анестетики потенцируют миорелаксирующий эффект;
 - развитие бронхоспазма;
19. Отметьте, каким свойством обладает атракурий, но не пипекуроний?
- вызывает нервно-мышечную блокаду;
 - является конкурентным антагонистом ацетилхолина;
 - действие препарата устраняется неостигмином;
 - способствует выбросу гистамина из тучных клеток;
 - в качестве антидота используют сугаммадекс.
20. При использовании какого препарата из перечисленных ниже могут возникнуть мидриаз, тахикардия, артериальная гипотензия, ослабление моторики ЖКТ? Ответ обоснуйте.
- атропин;
 - скополамин;
 - суксаметоний;
 - триметафан.
21. Почему суксаметоний действует коротко?
- быстро захватывается холинэргическими нервными окончаниями;
 - гидролизуется холинэстеразой плазмы крови;
 - инактивируется микросомальными ферментами печени;
 - гидролизуется ацетилхолинэстеразой;
 - активно связывается с белками плазмы крови.
22. Ганглиоблокаторы вызывают ортостатическую гипотонию, так как:
- блокируют передачу возбуждения в симпатических ганглиях;
 - блокируют N-ХР хромоаффинной ткани надпочечников и уменьшают выделение эпинефрина;
 - блокируют N-ХР синокаротидной зоны и устраняют прессорные рефлексy;
 - непосредственно влияют на тонус гладких мышц сосудов;
 - угнетают вазомоторные центры.
23. Отметьте общие свойства, характерные для атракурия и азаметония:
- оба препарата ингибируют холинэстеразу;
 - оба препарата блокируют N-ХР;
 - оба препарата возбуждают М-ХР;
 - оба препарата понижают АД;
 - оба препарата вызывают бронхоспазм.
24. Противопоказаниями к применению М-холиноблокаторов и ганглиоблокаторов являются:
- артериальная гипотензия;
 - миастения;
 - язвенная болезнь желудка;
 - глаукома;
 - ДГПЖ.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Больному с гипертоническим кризом врач скорой помощи ввел антигипертензивное средство. Артериальное давление снизилось. Больной встал с постели, но сразу побледнел, у него закружилась голова, и он потерял сознание. Пациента уложили в постель. Через 2 часа неблагоприятные симптомы исчезли. Какова причина возникшего осложнения? Какие препараты обладают подобным действием?
2. Больному проведена длительная хирургическая операция под эндотрахеальным наркозом с использованием периферического миорелаксанта. Операция прошла успешно, однако, самостоятельное дыхание в полном объеме восстановилось лишь после введения неостигмина. Каким механизмом действия обладает миорелаксант, использованный во время наркоза? С какой целью введен неостигмин?
3. Пациенту во время кратковременной операции ввели терапевтическую дозу миорелаксанта, который против ожидания вызвал длительное апноэ. Какова возможная причина развившегося состояния? Какие меры помощи необходимо оказать пациенту?